

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07786

研究課題名(和文) マイクロバブルを用いた血流解析による、転移性肝癌viability評価方法の確立

研究課題名(英文) The utility of dynamic contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of tumor viability in patients with metastatic colorectal cancer after chemotherapy

研究代表者

中村 育夫 (Nakamura, Ikuo)

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10625312

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは、肝細胞癌においてマイクロバブル(ソナゾイド)を用いた造影超音波検査で、腫瘍造影パターンにより予後予測できることを報告してきた(学会発表し、雑誌に投稿中)。転移性肝癌の化学療法の効果判定では腫瘍径が用いられる。実際は、腫瘍径よりviabilityが重要で、現在のところ腫瘍のviabilityを正確に判定できる検査は開発されていない。腫瘍は化学療法により壊死すると栄養血管が細く少なくなり流入血流量が減少する。本研究ではこれらの点を踏まえ、造影超音波検査の化学療法による腫瘍造影効果の変化とviabilityとの関連性を明らかにし、新しい腫瘍viability判定法を開発する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、転移性肝癌の化学療法の効果判定のために腫瘍viabilityを正確に評価できる検査は開発されていない。今回、簡便な造影超音波検査による腫瘍viability評価の有用性を明らかにすることは非常に意義があると思われる。

研究成果の概要(英文)：We has been reporting that in hepatocellular carcinoma, contrast-enhanced ultrasound using microbubbles (sonazoids) can predict prognosis based on tumor enhancement patterns (presented at conferences and currently under journal submission). In assessing the efficacy of chemotherapy for metastatic liver cancer, tumor size is commonly used. However, in reality, the degree of tumor cell necrosis (viability) is more important than tumor size, and currently, there is no accurate test for determining tumor viability. Tumors undergo necrosis with chemotherapy, resulting in reduced nutrient vascularization and decreased inflow blood flow. Based on these factors, this study aims to elucidate the relationship between changes in tumor enhancement effects due to chemotherapy as observed in contrast-enhanced ultrasound and viability, and to develop a new method for determining tumor viability

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：転移性肝癌 化学療法 造影超音波検査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

近年、消化器癌は増加し死亡率の上位5位内に大腸癌、胃癌、膵臓癌、肝癌がみられる。肝転移を伴う消化器癌は通常手術は行わず化学療法を行う。その効果判定には、造影CT、造影MRIを用いることが多い。その際、化学療法前後の腫瘍径が効果判定の基準になる。しかし実際は、腫瘍細胞壊死の程度(viability)が最も重要である。PET-CTは腫瘍のviabilityを判定する検査として用いられることがあるが微少な病変は検出しがたく偽陰性が存在するので、現在のところ腫瘍のviabilityを正確に判定できる検査は開発されていない。マイクロバブル(ソナゾイド)を用いた造影超音波検査は、造影CT、造影MRIとともに肝腫瘍の診断に用いられている。造影CT、造影MRIに比べ、簡便な検査で腎機能が低下している患者でも使用できる。また、CTのように被爆しなくてよい。肝細胞癌において、ソナゾイドを用いた造影超音波検査がVEGF阻害剤であるsorafenibの治療効果を評価するのに有用であったとの報告がある(Eric Frampas et al. European Journal of Radiology, 2013)。

申請者らは、肝細胞癌においてソナゾイドを用いた造影超音波検査の腫瘍造影パターンにより肝切除後の予後予測が可能であることを報告してきた(学会発表し、雑誌に投稿中)。

腫瘍は化学療法により壊死すると栄養血管が細く少なくなる。それに伴い、腫瘍壊死に陥ると腫瘍への流入血流量が減少する(図2)。よって、腫瘍が壊死すると造影超音波検査の腫瘍造影パターンの変化と造影効果の低下が予測される。また、造影剤を用いた超音波検査で、犬の動物実験において心臓の冠動脈の流入速度と心筋の組織還流量との間に相関関係があるとの報告がある(Kevin Wei et al. Circulation, 1998)。よって、腫瘍への血流の流入速度と腫瘍の還流量と相関関係にある可能性が示唆される。

## 2. 研究の目的

未だ確立されていない転移性肝癌における化学療法の正確な効果判定方法として造影超音波検査が有用であるかを検証し、新しいviability評価方法を確立することである。

## 3. 研究の方法

2020年1月から2021年6月までに当科で手術を施行した大腸癌肝転移に対して肝切除術を行った患者は51例であった。造影超音波検査により腫瘍輝度変化を測定し輝度変化曲線から、Peak intensity (PI)、Time to peak (TTP)、Mean transit time (MTT)、Slope、Area under the curve (AUC)、Area wash in (AWI)、Area wash out (AWO)を算出した。PI、Slope、AUC、AWIとAWOは腫瘍部/非腫瘍部の値を用いた。病理学的検査で大腸癌取り扱い規約における薬物治療、放射線治療の組織学的効果判定基準(Grade)、Tumor regression grade scoring (TRG scoring)、Dangerous halo (DH)を評価し、PI、TTP、PI/TTP、Slope、MTT、AUC、AWI、AWOとの関連性を検討した。

## 4. 研究成果

年齢は $68.1 \pm 9.8$ 歳、性別は男性33例(64.7%)、女性18例(35.3%)で同時性は42例(82.4%)、異時性は9例(17.6%)であった。標的病変の最大腫瘍径は $30.6 \pm 24.7$ mmであった。術前90日以内に化学療法を受けた患者31人(60.8%)と受けていない患者20

人 ( 39.2 % ) を比較すると、PI(P<0.001), PI/TTP(P<0.001), Slope(P<0.001), AUC(P<0.001), AWI(P<0.001), AWO(P<0.001)で有意差を認めた。また、化学療法を受けた患者 31 人の中で組織学的効果判定基準を用いて Grade1a(N=9)と Grade1b+2+3(N=23) に分類し比較すると、PI(P=0.002), PI/TTP(P=0.004), Slope(P=0.010), AUC(P=0.001), AWI(P=0.004), AWO(P<0.001)で有意差を認めた。また、TRG scoring を用いて G1+2 (N=11)と G3+4 + 5 (N=40) に分類し比較すると、PI(P=0.001), PI/TTP(P<0.001), Slope(P<0.001), AUC(P=0.002), AWI(P=0.021), AWO(P=0.001)で有意差を認めた。

【結語】

大腸癌肝転移で手術を受けた患者において、腫瘍の造影超音波検査の輝度解析における PI, PI/TTP, Slope, AUC, AWI, AWO は化学療法の効果判定に有用と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村 育夫
2. 発表標題 The utility of dynamic contrast enhanced ultrasonography for evaluation of tumor viability in patients with colorectal liver metastasis after chemotherapy
3. 学会等名 第76回 日本消化器外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 育夫
2. 発表標題 大腸癌肝転移化学療法後の腫瘍評価における造影超音波の有用性
3. 学会等名 第36回 日本肝胆膵外科学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中村 育夫
2. 発表標題 大腸癌肝転移に対する化学療法後の腫瘍評価における造影超音波の有用性
3. 学会等名 第59回 日本肝癌研究会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	波多野 悦朗  (Hatano Etsuro)  (80359801)	兵庫医科大学・医学部・非常勤講師    (34519)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	藤元 治朗  (Fujimoto Jiro)  (90199373)	兵庫医科大学・医学部・特別招聘教授     (34519)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関